**Аннотация.** Рахит - это размягчение костей вследствие дефектной минерализации хряща в эпифизарной ростовой пластинке, что приводит к расширению концов длинных костей, задержке роста и скелетным деформациям у детей. Преобладающей причиной является дефицит или нарушение метаболизма витамина D. Наблюдение за тем, что некоторые формы рахита не могут быть излечены регулярными дозами витамина D, привело к обнаружению редких наследственных нарушений метаболизма витамина D или рецептора витамина D. Витамин D-зависимый рахит (VDDR) бывает двух типов: тип I обусловлен дефектом почечной канальцевой 25-гидроксивитамин D 1-α-гидроксилазы, а тип II обусловлен резистентностью конечного органа к активному метаболиту витамина D. Типичные признаки наблюдаются у первый месяц жизни**.** В статье рассмотрены основные причины возникновения и симптомы проявления витамин D-зависимого рахита у детей, а так же методы его диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** рахит, витамин D-зависимый рахит, 1-α-гидроксилаза.

**Annotation.** Rickets is softening of bones due to defective mineralization of cartilage in the epiphyseal growth plate, leading to widening of ends of long bones, growth retardation, and skeletal deformities in children. The predominant cause is deficiency or impaired metabolism of vitamin D. The observation that some forms of rickets could not be cured by regular doses of vitamin D, led to the discovery of rare inherited abnormalities of vitamin D metabolism or vitamin D receptor. Vitamin D dependent rickets (VDDR) is of two types: Type I is due to defective renal tubular 25-hydroxyvitamin D 1-α hydroxylase and type II is due to end-organ resistance to active metabolite of vitamin D. Typical signs are observed from the first month of life. The article discusses the main causes and symptoms of vitamin D-dependent rickets in children, as well as methods for its diagnosis and treatment.

**Key words:** rickets, vitamin D-dependent rickets, 1-α-hydroxylase.

**Введение.** Витамин D-зависимый рахит (ВDЗР) (наследственныйрахит) - генетически детерминированное заболевание,связано с нарушением метаболизма витамина D (ВД),что относится к большой группе рахитоподобных заболеваний. Существует много причин рахитичных (остеомаляционных) синдромов, но все они приводят к отсутствию доступного кальция и фосфора для минерализациинового остеоида. Поскольку эти нарушения имеют общее направление (дефекты в минерализации костей), дети с рахитом и рахитоподобными заболеваниями имеют очень сходную клиническую картину. Этот стереотиппобуждает врача наряду с клиническими или рентгенологическими обследованиями широко применять ряд достаточносложных лабораторных исследований, некоторые из них сталинам доступны лишь с недавнего времени [1, 2, 4, 8].

ВDЗР делится на два типа. При I типе ВDЗР не происходит (или частично тормозится) конверсия 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D. Эта поломка происходит за счет дефицита или аномалии почечной 1,25-гидроксилазы, которая необходима для преобразования 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D [3, 5-7]. ІІ тип ВDЗР представляет собой нечувствительность конечного органа к автогенам 1,25-дигидроксивитамина D. Нарушение взаимодействия 1,25-дигидроксивитамина D с рецептором может быть обусловлено отсутствием рецепторов или дефектами гормон-связывающего или ДНК-связывающего доменов рецептора витамина D (VDR) [6, 7, 9]. Проблема лечения имеющихся нарушений и до сих пор остается нерешенной.

**Анализ современных публикаций.**

Витамин D - жирорастворимый витамин, существует в шести формах, но основными формами являются витамин D2 (эргокальциферол), который образуется действием солнечного света, преимущественно в растениях; витамин поступает в организм человека путем всасывания в двенадцатиперстной и тонкой кишке из пищевых продуктов; и витамин D3  (холекальциферол), что образуется в коже человека под воздействием солнечного ультрафиолетового излучения [8].

Витамин D способствует абсорбции кальция в кишечнике и поддерживает необходимый уровень кальция и фосфатов в крови для обеспечения минерализации костной ткани и предотвращения гипокальциемической тетании. Он также необходим для роста костей и процесса костного ремоделирования. Достаточный уровень витамина D предотвращает развитие рахита у детей и остеомаляции у взрослых [11, 12].

Классическое понимание механизмов действия витамина D3  на кости включает влияние на поглощение кальция в кишечнике с последующей нормализацией состояния костной ткани. Абсолютно новые аспекты действия витамина D3  были недавно продемонстрированы в исследованиях. Доказательства того, что витамин D3  действительно имеет более сложное действие на стареющие кости, подтверждают гипотезу о возможном взаимное влияние старения и дефицита витамина D3 [10].

Функция витамина D не ограничена только контролем кальций-фосфорного обмена, он также влияет на другие физиологические процессы в организме, включающие модуляцию клеточного роста, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаления [7, 15]

Витамин D существует в виде эргокальциферола (витамина D2), вырабатываемого растениями, или холекальциферола (витамина D3), вырабатываемого тканями животных, и под действием ультрафиолетового излучения (290-310 нм) превращается на 7-дегидрохоэстерол в коже человека) [6,7] , Витамин D2 отличается от D3 только имея двойную связь 22, 23 и дополнительную метильную группу, присоединенную к углероду 24. Обе формы витамина D являются биологически неактивными прогормонами, которые должны подвергаться последовательному гидроксилированию у атомов углерода 25 и 1, прежде чем они смогут связываться и активировать витамин D рецептор. 25-гидроксилирование витамина D происходит главным образом в печени, катализируемой митохондриальным ферментом цитохрома P450, P450c25. Активность печеночной 25-гидроксилазы не находится под строгой физиологической регуляцией, и, таким образом, циркулирующая концентрация 25OHD определяется главным образом диетическим потреблением витамина D и количеством солнечного света. Хотя 25OHD является наиболее распространенной формой витамина D в крови, он обладает минимальной способностью связываться с рецептором витамина D и вызывать биологический ответ [8]. Активная форма витамина D, 1,25 (OH)2D, вырабатывается в проксимальных почечных канальцах путем 1α-гидроксилирования 25OHD. Циркулирующая концентрация 1,25 (OH)2D в первую очередь отражает его синтез в почках.

 Витамин D-зависимый рахит - это нарушение развития костей, которое приводит к размягчению и ослаблению костей (рахит). Существует несколько форм состояния, которые различаются в основном по генетическим причинам: тип 1A (VDDR1A), тип 1B (VDDR1B) и тип 2A (VDDR2A). Также имеются данные об очень редкой форме состояния, называемой типом 2B (VDDR2B), хотя об этой форме известно немного [3,5].

Признаки и симптомы витамин D-зависимого рахита начинаются в течение нескольких месяцев после рождения, и большинство из них одинаковы для всех типов состояния. Слабые кости часто вызывают боль в костях и замедляют рост и имеют тенденцию к разрушению. Когда больные дети начинают ходить, у них могут развиться неправильно изогнутые ноги, потому что кости слишком слабы, чтобы выдержать вес. Нарушение развития костей также приводит к расширению областей вблизи концов костей, где образуются новые кости (метафизы), особенно в коленях, запястьях и ребрах. У некоторых людей с рахитом, зависимым от витамина D, есть зубные аномалии, такие как тонкая зубная эмаль и частые полости. Плохой мышечный тонус (гипотония) и мышечная слабость также часто встречаются в этом состоянии, и у некоторых пострадавших людей возникают судороги [18].

При зависимом от витамина D рахите наблюдается дисбаланс определенных веществ в крови. Ранним признаком всех типов состояния является низкий уровень минерального кальция (гипокальциемия), который необходим для нормального формирования костей и зубов. У пострадавших также развивается высокий уровень гормона, участвующего в регуляции уровня кальция, называемого паратиреоидным гормоном (ПТГ), что приводит к состоянию, называемому вторичным гиперпаратиреозом. Низкие уровни минерала, называемого фосфатом (гипофосфатемия), также встречаются у пострадавших людей [21]. Витамин D-зависимый рахит типы 1 и 2 могут быть сгруппированы по уровням в крови гормона кальцитриола, который является активной формой витамина D. Индивидуумы с VDDR1A и VDDR1B имеют аномально низкие уровни кальцитриола, а индивидуумы с VDDR2A и VDDR2B имеют аномально высокие уровни [19].

Выпадение волос ([алопеция](https://ghr.nlm.nih.gov/art/large/alopecia.jpeg%22%20%5Co%20%22%D0%9E%D0%B1%D1%80%D0%B0%D0%B7%22%20%5Ct%20%22_blank)) может возникнуть при VDDR2A, хотя не у всех с этой формой состояния есть алопеция. Пострадавшие могут иметь редкие или пятнистые волосы или вообще не иметь волос на голове. У некоторых пострадавших также отсутствуют волосы на теле [13].

По оценкам, рахит поражают 1 из 200 000 детей. Состояние чаще всего вызвано недостатком витамина D в рационе или недостаточным воздействием солнца, а не генетическими мутациями. Генетические формы рахита, в том числе витамин D-зависимый рахит, встречаются гораздо реже. Распространенность различных видов витамин D-зависимого рахита неизвестна. VDDR1A чаще встречается во французской, канадской популяции, чем в других популяциях [15].

Каждый тип витамин D-зависимого рахита имеет свою генетическую причину: VDDR1A вызван [мутациями](https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CYP27B1) гена CYP27B1, VDDR1B вызван [мутациями](https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CYP2R1) гена [CYP2R1](https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CYP2R1), а VDDR2A вызван [VDR](https://ghr.nlm.nih.gov/gene/VDR)-генными мутациями. Генетическая причина VDDR2B неизвестна. Эти гены участвуют в реакции организма на витамин D, важный витамин, который может быть получен из пищи в рационе или вырабатываться организмом с помощью воздействия солнечного света. Витамин D помогает поддерживать правильный баланс некоторых минералов в организме, в том числе кальция и фосфатов. Эти минералы необходимы для многих функций, включая расщепление веществ (метаболические процессы), передачу сигналов между клетками и отложение минералов в развивающихся костях (минерализация костей). Одна из главных ролей витамина D заключается в контроле всасывания кальция и фосфата из кишечника в кровоток [13, 14].

Клинические и лабораторные данные у пациентов с VDDR1A аналогичны тем, которые наблюдаются у пациентов с плохим рационом питания или гипофосфатемическим рахитом. Тем не менее, VDDR1A можно отличить от гипофосфатемического рахита за счет увеличения ПТГ и снижения концентрации 1,25 (OH) 2D и питательного рахита на нормальное значение 25OHD. Гипофосфатемия при VDDR1A является следствием высокого уровня ПТГ и почечной экскреции фосфата. ПТГ способствует реабсорбции кальция в проксимальных канальцах почек, а также способствует сывороточному кальцию через резорбцию кости [15]. Это также повышает уровень щелочной фосфатазы [11]. Большинство зарегистрированных пациентов с VDDR1A показали низкие или неопределяемые уровни 1,25(OH)2D.

Ген CYP2R1 содержит инструкции по созданию фермента, называемого 25-гидроксилазой, а ген CYP27B1 содержит инструкции по созданию фермента, называемого 1-альфа-гидроксилазой (1α-гидроксилазы). Эти ферменты осуществляют реакции, которые превращают витамин D в его активную форму, кальцитриол. После преобразования кальцитриол присоединяется (связывается) к белку, называемому рецептором витамина D (VDR), который вырабатывается из VDR-гена. Полученный комплекс кальцитриол-VDR затем связывается с конкретными участками ДНК и регулирует активность генов, чувствительных к витамину D. Включая или выключая эти гены, комплекс кальцитриол-VDR помогает контролировать поглощение кальция и фосфата и другие процессы, которые регулируют уровни кальция в организме. Белок VDR также участвует в росте волос посредством процесса, который не требует связывания кальцитриола [20].

Мутации в любом из этих генов не позволяют организму реагировать на витамин D. Мутации гена CYP2R1 и CYP27B1 снижают или устраняют активность соответствующего фермента, что означает, что витамин D не превращается в свою активную форму. Отсутствие кальцитриола означает, что гены, чувствительные к витамину D, не включены (активированы). Мутации гена VDR изменяют рецептор витамина D, часто препятствуя взаимодействию рецептора с кальцитриолом или с ДНК. В результате VDR не может регулировать активность генов, даже с нормальным количеством кальцитриола в организме [17].

Без активации генов, чувствительных к витамину D, поглощение кальция и фосфата падает, что приводит к гипокальциемии и гипофосфатемии. Недостаток кальция и фосфата замедляет минерализацию костей, что приводит к мягким, слабым костям и другим признакам витамин D-зависимого рахита. Низкий уровень кальция стимулирует выработку ПТГ, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу. Гипокальциемия также может вызывать мышечную слабость и судороги у людей с витамин D-зависимым рахитом. Определенные отклонения в белке VDR также ухудшают рост волос, вызывая алопецию у некоторых людей с VDDR2A [23].

Витамин D-зависимый рахит почти всегда наследуется по [аутосомно-рецессивному типу](https://ghr.nlm.nih.gov/art/large/autorecessive.jpeg), что означает, что обе копии соответствующего гена в каждой клетке имеют мутации. Каждый из родителей человека с аутосомно-рецессивным состоянием несет по одной копии мутированного гена, но обычно у него нет признаков и симптомов этого состояния.

По крайней мере, в одной семье с VDDR1B у лиц с мутацией в одной копии гена [CYP2R1](https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CYP2R1) были слабые симптомы витамин D-зависимого рахита, а у людей с мутацией в обеих копиях были типичные признаки и симптомы состояния. Этот тип наследования упоминается как неполное аутосомное доминирование [12].

В очень редких случаях VDDR2A может наследоваться по [аутосомно-доминантному типу](https://ghr.nlm.nih.gov/art/large/autodominant.jpeg), Аутосомно-доминантное наследование означает, что одной копии измененного гена [VDR](https://ghr.nlm.nih.gov/gene/VDR) в каждой клетке достаточно, чтобы вызвать расстройство. В этих случаях у больного человека есть один родитель с этим заболеванием [2].

**Витамин D-зависимый рахит I типа**

Клинически ВDЗР I типа характеризуется:

1. увеличением лобных и теменных участков черепа;

2. уплощением и облысением затылочной области черепа;

3. размягчением краев и поздним закрытием большого родничка;

4. типичной рахитической деформацией грудной клетки;

5. беспокойством;

6. плохим сном с подергиванием во сне;

7. повышенной потливостью;

8. мышечной слабостью.

Рентгенологически ВDЗР I типа, вследствие генетического нарушения синтеза 1-гидроксилазы, больше напоминает витамин D-дефицитное состояние, но в более тяжелых его проявлениях. Так при ВDЗР I типа наблюдаются [9]:

1. варусные деформации проксимального отдела голени (рис. 1);

2. расширение реберных сочленений («реберные бусы»);

3. выпячивание лобной доли черепа с уплощением затылочной области;

4. расширение краниальных швов;

5. реже - расширение запястья или голеностопного суставов.

Мышечная тракция в размягченной реберной клетке обычно приводит к деформациям грудной клетки.



Рис. 1. Витамин D-зависимый рахит I типа, варусная деформация нижних конечностей

**Витамин D-зависимый рахит II типа**

Клинически ВDЗР II типа присущи:

1. деформации грудной клетки по типу «колокол»;

2. беспокойство;

3. плаксивость;

4. раннее закрытие большого родничка;

5. мышечная слабость;

6. бокаловидная деформация метафизарных участков длинных костей.

Поразительным отличием ВDЗР II типа является полное облысение или редкие волосы до и после первого года жизни ребенка.

Рентгенологически ВDЗР II типа несколько отличался от ВDЗР I типа, а именно [1]:

 - деформации бедер в нижней трети и голеней в верхней трети есть бокаловидные, однако в отличие от ВDЗР I типа метафизарные разрастания бедер несколько закругленные с четкими контурами;

 - наблюдается рабочая гипертрофия по внутренней стороне диафиза большеберцовой костей с деформацией большеберцовой кости по всей длине (рис. 2).



Рис. 2. Витамин D-зависимый рахит II типа, варусная деформация нижних конечностей

Систематизировав деформации нижних конечностей, мы обнаружили, что ВDЗР I типа присуща в большинстве случаев варусная деформация нижних конечностей а ВDЗР II типа - как варусная, так и вальгусная деформация.

Рентгенологическая картина при ВDЗР также не является специфической и очень напоминает обычный витамин D-дефицитный рахит средней степени тяжести.

В большинстве случаев для адекватной дифференциальной диагностики витамин D-зависимого рахита 1-го типа и D-зависимого рахита 2-го типа необходимо дополнительное определение ряда лабораторных показателей. Чаще всего для дифференциальной диагностики используют следующие показатели: 25 (OH) D; витамин D общий; остеокальцин; маркер формирования костного матрикса (Total P1NP) остаза; паратгормон; кальций; фосфор; кальций ионизированный; Cross Laps - коллаген 1-го типа; генетические исследования (ген COL1A1, ген рецептора VDR) и другие [17].

Концентрация 25 (OH) D в сыворотке крови является лучшим показателем статуса витамина D, поскольку отражает суммарное количество витамина D, который вырабатывается в коже и получается из пищевых продуктов и пищевых добавок (витамин D в виде монопрепарата или мультивитаминных добавок) и имеет довольно длительный период полураспада в крови - около 15 дней [9, 23].

Необходимо принимать во внимание, что уровень 25 (OH) D в сыворотке крови непосредственно не отражает запасы витамина D в тканях организма. В отличии от 25 (OH) D активная форма витамина D 1,25 (OH) 2D, как правило, не является индикатором запасов витамина D, поскольку имеет короткий период полураспада (менее 15 часов) и четко регулируется уровнями паратгормона, кальция и фосфатов [22]. Концентрация 1,25 (OH) 2D в сыворотке крови не снижается до тех пор, пока дефицит витамина D не достигнет критических значений [11, 24].

Выявлено, что ВDЗР I типа присущи нормальные или повышении показатели кальцидиолу (25-гидроксивитамина D) - 40-60 нг / мл на фоне пониженных показателей кальцитриола (1,25-дигидроксивитамину D) - 110-130 пмоль / л, что патогенетически обусловлено генетически обусловленной недостаточностью 1α-гидроксилазы.

Гормон в основном повышен в 1,3-1,8 раза от нормы. В детей с ВDЗР II типа разница проявляется лишь в показателях кальцидиола и кальцитриола, которые оставались в пределах нормы или несколько повышались за счет увеличения количества 1,25-дигидроксивитамину D - 210-250 пмоль / л.

При анализе показателей костного обмена ВDЗР I типа установливается значительное повышение как скорости костеобразования - P1NP, так и остеорезорбции - β-СТХ [15].

При этом скорость остеорезорбции преобладала над костеобразованием в 1,4-1,6 раза. Уровень остеокальцина также был выше нормальных возрастных показателей в 2,3-3,1 раза. Это свидетельствует о чрезмерном обмене в костной ткани без возможности адекватной минерализации остеона. При II типе ВDЗР костеобразование наоборот преобладает над костной резорбцией. Показатели костеобразования при ВDЗР II типа в 1,8-2 раза выше, чем при ВDЗР I типа.

По нашему мнению, всем детям с рахитичными проявлениями нужно выполнять скрининговое биохимическое обследование метаболитов витамина D. Для уточнения типа ВDЗР нужно учитывать, кроме показателей метаболизма костной ткани, генетические исследования, а именно - наличие полиморфизма в аллелях рецепторов витамина D (VDR).

**Выводы**

1. По своей клинической картиной витамин D-зависимый рахит I и II типов аналогичны, однако для ВДЗР1 характерные признаки типичного витамин D-дефицитного рахита - раннее появление (9-12 мес.) деформаций нижних конечностей, позднее закрытие большого родничка - после года, вегетативные изменения. Основным клиническим отличием витамин-D-зависимого рахита II типа является полное облысение или жидкие волосы до и после первого года жизни ребенка, нормальная физическая активность.

2. Рентгенологически почти у всех больных выявляют основные типовые рентгенологические симптомы: сохранение нормальной общей структуры костей (отсутствие остеопороза), перестройка в зонах роста (изменение формы и структуры), деформация костей и дополнительные признаки, такие как изменения эпифизов и метафизов костей, а также компенсаторные проявления. Особенности проявлений ВДЗР I и II типов заключаются только в частоте распространения тех или иных основных и дополнительных признаков.

3. Ведущим в установлении диагноза и дифференциации витамин D-зависимого рахита на типы является биохимическое обследование пациента: определение уровня кальцидиола, кальцитриола, полиморфизма VDR, кальция и фосфора сыворотки крови и суточной мочи, маркеров костного обмена 4 поколения (P1NP, β-СТХ, остеокальцин, паратгормон).

**Список литературы**

1. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты // Эффективная фармакотерапия. — 2013. — № 2. — C. 14-29.

2. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика / П.В. Новиков. – М. : «Триада – Х», 2006. – 363 с.

3. Поворознюк В.В. Заболевания костно-мышечной системы у людей разного возраста: избранные лекции, обзоры, статьи: в 3 т. / В.В. Поворознюк. - М .: Экспресс, 2009. - Т. 3. - 664 с.

4. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. — М., 2005. — 152 с

5. Alzahrani A.S. A novel G102E mutation of CYP27B1 in a large family with vitamin D-dependent rickets type 1 / Alzahrani A.S., Zou M., Baitei E.Y. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010

6. Malloy P.J. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets with alopecia resulting from a novel missence mutation in the DNA-binding domain of the vitamin D receptor / P.J. Malloy, J. Wang, T. Srivastava, D. Feldman // Mol. Genet. Metab. – 2010.

7. Chen H, Hewison M, Hu B, Adams JS. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) binding to hormone response elements: a cause of vitamin D resistance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 May 13;100(10):6109-14. Epub 2003 Apr 25.

8. Durmaz E, Zou M, Al-Rijjal RA, Bircan I, Akçurin S, Meyer B, Shi Y. Clinical and genetic analysis of patients with vitamin D-dependent rickets type 1A. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Sep;77(3):363-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04394.x.

9. Feldman D, J Malloy P. Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets. Bonekey Rep. 2014 Mar 5;3:510. doi: 10.1038/bonekey.2014.5. eCollection 2014. Review.

10. Malloy PJ, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin d action. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Jun;39(2):333-46, table of contents. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.004. Review.

11. Malloy PJ, Feldman D. The role of vitamin D receptor mutations in the development of alopecia. Mol Cell Endocrinol. 2011 Dec 5;347(1-2):90-6. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.045. Epub 2011 Jun 13. Review.

12. Malloy PJ, Tasic V, Taha D, Tütüncüler F, Ying GS, Yin LK, Wang J, Feldman D. Vitamin D receptor mutations in patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. Mol Genet Metab. 2014 Jan;111(1):33-40. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.10.014. Epub 2013 Nov 4.

13. Molin A, Wiedemann A, Demers N, Kaufmann M, Do Cao J, Mainard L, Dousset B, Journeau P, Abeguile G, Coudray N, Mittre H, Richard N, Weryha G, Sorlin A, Jones G, Kottler ML, Feillet F. Vitamin D-Dependent Rickets Type 1B (25-Hydroxylase Deficiency)

14. Condition or a Misdiagnosed Condition? J Bone Miner Res. 2017 Sep;32(9):1893-1899. doi: 10.1002/jbmr.3181. Epub 2017 Jul 13.

15. Ryan JW, Anderson PH, Turner AG, Morris HA. Vitamin D activities and metabolic bone disease. Clin Chim Acta. 2013 Oct 21;425:148-52. doi: 10.1016/j.cca.2013.07.024. Epub 2013 Jul 30. Review.

16. Thacher TD, Fischer PR, Singh RJ, Roizen J, Levine MA. CYP2R1 Mutations Impair Generation of 25-hydroxyvitamin D and Cause an Atypical Form of Vitamin D Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jul;100(7):E1005-13. doi: 10.1210/jc.2015-1746. Epub 2015 May 5.

17. Biochemical markers of bone metabolism / Tohme, J. F.; Seibel, M. J.; Silverberg, S. J. [et al.] // Zietschr. Rheumatol. – 1991. – Vol. 50: – P. 133–141.

18. Econs M. J. Bone disease resulting from inherited disorders of renal tubule transport and vitamin D metabolism / M. J. Econs, M. K. Drezner // In Disorders of Bone and Mineral Metabolism / Ed. by F. L. Coe and M. J. Favus. – New York : Raven Press, 1992. – Р. 935–950.

19. Vitamin-D-dependent rickets type II. Resistance of target organs to 1,25-dihydroxyvitamin D / Brooks M. H., Bell N. H., Love L. [et al.] // New England J. Med. – 1978. – Vol. 298. – P. 996–999.

20. Vitamin-D-dependent rickets types I and II. Diagnosis and response to therapy / Silver J., Landau H., Bab I. [et al.] // Israel J. Med. Sci. – 1985. – Vol. 21. – P. 53–56.

21. Wang X. Novel gene mutations in patients with 1α-hydroxylase deficiency that confer partial enzyme activity in vitro / X. Wang, M.Y.H. Zhang, W.L. Miller, A.A. Portale // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002.

22. Feldman D, Malloy PJ, Krishnan AV, Balint E. Vitamin D: biology, action and clinical implications. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ, editors. Osteoporosis. Vol. 3. San Diego: Academic press; 2007. pp. 317–382.

23. Nina SMA, Malloy PJ, Pisit P, Dreimane D, Gefner M, Feldman D. Hereditary vitamin D Resistant Rickets. Bone. 2009;45(4):743–746.

24. Larry AG. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th edition. Philadelphia: Saunders; 2012. Rickets and hypervitaminosis D; pp. 253–262.